

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



| | | | |
|---|--|---|-------------------------------------|
| (51) 国際特許分類 A61K 31/40, 31/405, 9/22, 47/38, 47/32, 47/36, 47/40, 47/14 | | A1 | (11) 国際公開番号 WO99/49863 |
| | | | (43) 国際公開日 1999年10月7日 (07.10.99) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP99/01499 | | (22) 国際出願日 1999年3月25日 (25.03.99) | |
| (30) 優先権データ 特願平10/79039 1998年3月26日 (26.03.98) JP 特願平10/182963 1998年6月29日 (29.06.98) JP | | (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/J] 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) | |
| (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 山下計成 (YAMASHITA, Kazunari) [JP/J] 〒617-0003 京都府向日市森本町上町田13-1-403 Kyoto, (JP) 橋本栄治 (HASHIMOTO, Eiji) [JP/J] 〒648-0015 和歌山県橋本市隅田町河瀬791-44 Wakayama, (JP) 野村幸弘 (NOMURA, Yukihiko) [JP/J] 〒545-0043 大阪府大阪市阿倍野区松虫通2-6-8 Osaka, (JP) 下条文男 (SHIMOJO, Fumio) [JP/J] 〒666-0111 兵庫県川西市大和東2-2-13 Hyogo, (JP) 田村繁樹 (TAMURA, Shigeki) [JP/J] 〒533-0014 大阪府大阪市東淀川区豊新2-13-2-702 Osaka, (JP) 廣瀬威夫 (HIROSE, Takeo) [JP/J] 〒605-0933 京都府京都市東山区大和大路通正面下ル 茶屋町525 Kyoto, (JP) 上田 聡 (UEDA, Satoshi) [JP/J] 〒666-0125 兵庫県川西市新田1-16-3 Hyogo, (JP) | | (74) 代理人 弁理士 関 英男 (SEKI, Hideo) 〒532-8514 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP) | |
| | | (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) | |
| | | 添付公開書類 国際調査報告書 | |
| (54) Title: SUSTAINED RELEASE PREPARATIONS | | | |
| (54) 発明の名称 徐放性製剤 | | | |
| (57) Abstract Macrolide compound preparations for oral administration characterized in that the release of macrolide compounds is sustained, i.e., sustained release preparations preferably containing as a component a solid dispersion wherein a macrolide compound in an amorphous state is contained in a solid base or a fine powder of a macrolide compound. | | | |

BEST AVAILABLE COPY

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) . Int. Cl.⁷
A61K 31/40

(45) 공고일자 2004년07월15일
(11) 등록번호 10-0440553
(24) 등록일자 2004년07월06일

| | | | |
|---------------|-------------------|-------------|-------------------|
| (21) 출원번호 | 10-2000-7010438 | (65) 공개번호 | 10-2001-0042083 ✓ |
| (22) 출원일자 | 2000년09월20일 | (43) 공개일자 | 2001년05월25일 |
| 번역문 제출일자 | 2000년09월20일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/JP1999/001499 | (87) 국제공개번호 | WO 1999/49863 |
| (86) 국제출원출원일자 | 1999년03월25일 | (87) 국제공개일자 | 1999년10월07일 |

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 유고슬라비아, 남아프리카, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 기네비소, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

| | | | |
|------------|-----------|-------------|--------|
| (30) 우선권주장 | 10/79039 | 1998년03월26일 | 일본(JP) |
| | 10/182963 | 1998년06월29일 | 일본(JP) |

(73) 특허권자 후지사와 야쿠히 고교 가부시키키가이샤
일본 오사카후 오사카시 추오구 도쇼마치 3-4-7

(72) 발명자 야마시따,가즈나리
일본617-0003교또후무꼬시모리모또쵸우에마찌다13-1-403

하시모또,에이찌
일본648-0015와까야마쨩하시모또시스미다쵸가와세791-44

노무라유키히로
일본545-0043오사카후오사카시아베노꾸마쯔무시도리2-6-8

시모조,후미오
일본666-0111효고쨩가와니시시다이와히가시2-2-13

다무라,시게끼
일본533-0014오사카후오사카시히가시요도가와쵸우신2-13-2-702

히로세, 히로오

일본605-0933교또후교또시히가시아마꾸야마또오지도리쇼멘사가루차야마찌525

우에다, 사또시

일본666-0125효고쎄가와니시시신덴1-16-3

사이토, 다카시

일본534-0002오사까후오사까시미야꼬지마꾸다이또쵸3-9-8-906

이부끼, 린따

일본603-8104교또후교또시기따꾸고야마히가시게니쵸7

이테노, 도시요

일본569-1123오사까후다까쵸끼시아꾸따가와쵸4-4-18

(74) 대리인

최규팔

이은선

심사관 : 이미정

(54) 서방성 제제

요약

마크로라이드계 화합물의 용출이 서방화되어 있는 것을 특징으로 하는 마크로라이드계 화합물의 경구투여용 제제, 바람직하게는 마크로라이드계 화합물이 고체 기재 중에 비정질 상태로 존재하는 고체 분산체 또는 마크로라이드계 화합물의 미세 분말을 성분으로서 함유하는 서방성 제제를 제공한다.

명세서

기술분야

본 발명은 매우 우수한 서방성을 갖는 마크로라이드(macrolide)계 화합물의 제제에 관한 것으로서, 의료 분야에서 이용된다.

배경기술

유용한 면역 억제작용을 갖는 마크로라이드계 화합물의 하나인 타크롤리무스(tacrolimus)의 경구 제제를 제공함에 있어서는, 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 같은 중합체와 붕해제를 이용하여 속용성(速溶性)의 고체 분산체를 조제하는 것이 이미 행하여지고 있다(예를 들어, EP0240773). 그 경구 제제는 붕해제를 함유하는 점에서 속용성으로서, 그의 흡수성이 높기 때문에 의료의 장에서 높은 평가를 얻고 있지만, 충분한 지속성을 가지며 경구 흡수성이 우수한 타크롤리무스의 경구 투여용 제제의 등장도 요망되고 있다. 그러나, 일반적으로 약리 활성 물질을 서방화 제제로서 경구 투여하면, 그 약리 활성 물질의 흡수성이 저하되고, 및/또는 그 흡수성에 무시하기 어려운 변동폭이 보인다는 것이 당업자에게 있어서의 상식이었다. 본 발명의 발명자들은 예의 연구한 결과, 타크롤리무스를 비롯한 마크로라이드계 화합물의 경구 흡수성이 우수하고, 및/또는 흡수성 변동폭(편차)이 억제되는 서방성 제제를 발명하기에 이르렀다.

발명의 상세한 설명

<발명의 개시>

본 발명은 마크로라이드계 화합물의 용출이 서방화되어 있는 것을 특징으로 하는 서방성 제제에 관한 것이다.

본 발명의 하나의 목적은 「pH 4.5로 조제된 0.005%의 히드록시프로필셀룰로오스 수용액을 시험액으로서 사용하는 제 13 개정 일본 약전의 용출 시험 제 2 법(패들(paddle)법, 50rpm)에 있어서 마크로라이드계 화합물의 최대 용출량의 63.2%가 제제로부터 용출되는 시간(T 63.2%)이 0.7~15시간인 것을 특징으로 하는 마크로라이드계 화합물의 서방성 제제」를 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 하나의 목적은, 마크로라이드계 화합물이 고체 기재 중에 비정질 상태로 존재하는 조성물로서, 상기 기재된 서방성 제제에 사용되는 고체 분산체를 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은, 입자 지름 분포폭이 0.1~50 μ m, 및/또는 평균 입자 지름이 0.2~20 μ m인 마크로라이드계 화합물의 미세 분말로서, 상기 기재된 서방성 제제에 사용되는 마크로라이드계 화합물의 미세 분말을 제공하는 것이다.

본 발명의 용출 시험에 의해 얻어지는 T 63.2%는, 시험에 의해 얻어진 결과를 플롯(plot)하여 용출 곡선을 그린 그 그래프상에서 구할 수 있지만, 일반적으로 제제의 용출 특성의 평가에서는 용출 시험에 의해 얻어진 실측치를 모델식에 적용시켜서 계산에 의해 구할 수도 있다. 적용시에 이용하는 모델식으로서, 예를 들어 야마오카 키요시(山岡 清), 야가하라 유스케(谷川原 祐介) 공저 「마이크로 컴퓨터에 의한 약물 속도론 입문」(南江堂) P.138에 기재된 바와 같이, 1차 속도식, 0차 속도식, Cube-root 모델 등을 들 수 있지만, 모든 용출 패턴을 가장 잘 표현할 수 있는 모델식으로서, 상기 저서 및 미국 약학회, L. J. Leeson, J. T. CARSTENSEN 편 「의약품의 용출」(地人書館) P. 192-195에 기재된 Weibull 함수가 알려져 있다.

Weibull 함수란, 어떤 시간(T)에 있어서의 용출률(%)이,

$$\text{용출률}(\%) = D_{\max} \times \{1 - \exp[-((T - T_i)^n)/m]\}$$

이 되는 식으로 나타낼 수 있는 함수이다. 상기 식중 D_{\max} 는 시간 무한대에서의 최대 용출률, m 은 용출 속도를 나타내는 척도 파라미터, n 은 용출 곡선의 형상을 나타내는 형상 파라미터, T_i 는 용출이 개시될 때까지의 지체 시간(lag time)을 나타내는 위치 파라미터로서, 이것들 파라미터의 조합에 의해 제제의 용출 특성을 표현할 수 있다.

용출 시험 결과를 Weibull 함수에 적용시켜 각 파라미터를 산출하기 위해서는, 예를 들어 상기 야마오카 키요시, 야가하라 유스케 공저 「마이크로 컴퓨터에 의한 약물 속도론 입문」(南江堂) P. 40에 기재된 비선형 최소 2승법이 이용된다. 구체적으로는 각 시점에서의 상기 식에 의한 계산치와 실측치 차의 2승의 합계가 최소가 될 때의 파라미터가 결정되고, 이 파라미터를 이용하여 상기 식에 의해 계산되는 용출 곡선은 실측치를 가장 잘 재현하는 곡선이 된다.

Weibull 함수에서의 각 파라미터가 갖는 의미를 이하에 설명한다.

D_{\max} (최대 용출률)은 앞에서 설명한 바와 같이, 시간 무한대에서의 최대 용출률로서, 일반적으로 D_{\max} 치는 100(%)에 가까운 것이 바람직하다.

m (척도 파라미터)은 제제의 용출 속도를 나타내는 파라미터로서, m 치가 작을수록 용출 속도가 빠르고, 클수록 용출 속도가 늦은 것을 나타낸다.

n (형상 파라미터)은 용출 곡선의 형상을 나타내는 파라미터로서, n 치가 1일 때 Weibull 함수는 용출률(%)= $D_{\max} \times \{1 - \exp[-(T - T_i)/m]\}$ 이 되고, 이 식은 1차 속도식과 등가이기 때문에 용출 곡선은 1차 속도식에 의거한 용출 곡선이 된다. n 치가 1보다 작을 때는 용출 곡선은 한계형이 되고, n 치가 1보다 클 때는 용출 곡선이 시그모이드(sigmoid)형이 된다.

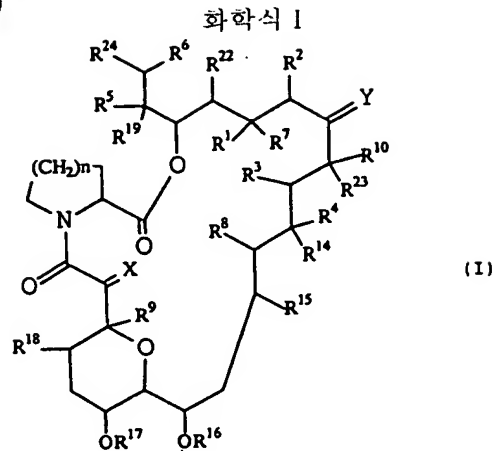
T_i (위치 파라미터)는 용출이 개시될 때까지의 지체 시간을 나타내는 파라미터이다.

본원에 있어서의 마크로라이드계 화합물의 서방성 제제는, 상기 Weibull 함수로 특징할 수도 있다. 요컨대, D_{\max} (최대 용출률)가 80% 이상, 바람직하게는 90% 이상, 보다 바람직하게는 95% 이상이고, m (척도 파라미터)이 0.7~20, 바람직하게는 1~12, 보다 바람직하게는 1.5~8이고, n (형상 파라미터)이 0.2~5, 바람직하게는 0.3~3, 보다 바람직하게는 0.5~1.5이고, T_i (위치 파라미터)가 0~12, 바람직하게는 0~8, 보다 바람직하게는 0~4이면 목적으로 하는 서방성 제제를 달성하는 것이 가능하다.

또한, 그 Weibull 함수로부터 얻어지는 파라미터의 m , n 을 이용하고, $m^{1/n}$ 의 식에 적용시킨 계산치가 활성 성분의 최대 용출량의 63.2%가 제제로부터 용출되는 시간(T 63.2%)을 나타내고 있다. 요컨대, $T_{63.2}(\text{hr}) = m^{1/n}$ 의 식이 된다. 본 발명의 서방화 제제의 용출 특성은 pH 4.5로 조정된 0.005%의 히드록시프로필셀룰로오스 수용액을 시험액으로서 사용하는 제 13 개정 일본 약전의 용출 시험 제 2 법(패들법, 50rpm)을 이용하여 평가할 수 있다. 그리고, 본 발명에 있어서 목적으로 하는 마크로라이드계 화합물의 서방성 제제에 있어서는 마크로라이드계 화합물의 최대 용출량의 63.2%가 제제로부터 용출되는 시간(T 63.2%)이 0.7~15시간인 것이다. 종래, 마크로라이드계 화합물의 속용성 제제가 얻어졌지만, T 63.2%가 0.7~15시간인 서방성 제제는 얻어지지 않았고, 본 발명에 의해 처음 완성된 것이다. T 63.2%가 0.7시간보다도 짧은 경우, 경구 투여후의 마크로라이드계 화합물의 약효 발현에 있어서는 충분한 지속성이 얻어지지 않고, T 63.2%가 15시간 이상인 것은 활성 성분의 용출 속도가 지나치게 늦어 충분한 약효를 발현하는 혈중농도가 달성되지 않고, 생체 밖으로 배설되어 본원의 목적으로 하는 제제에는 바람직하지 않다. T 63.2%가 1.0~12시간인 경우는, 보다 바람직한 서방성이 얻어지고, 더욱 바람직하게는 1.3~8.2시간이고, 가장 바람직하게는 T 63.2%가 2~5시간의 서방성 제제이다.

본 발명에 있어서 사용되는 마크로라이드계 화합물이란 대환상 락톤으로서, 환의 원수가 12 또는 그 이상의 화합물의 총칭을 가리킨다. 이것에는 라파마이신(rapamycin), 타크롤리무스(FK506), 아스코마이신(ascomycin) 등의 streptomyces속(genus)의 미생물이 생산하는 마크로라이드계 화합물이나 그 유사체, 및 그것들의 유도체가 풍부하게 존재한다.

마크로라이드계 화합물의 바람직한 하나의 예로서는, 하기 화학식(I)로 표시되는 트리시클릭 화합물 및 그 제약상 허용되는 염을 들 수 있다.



상기 식중,

R¹ 및 R², R³ 및 R⁴ 및 R⁵ 및 R⁶의 인접하는 각각의 쌍은 각각 독립적으로,

a) 2개의 인접하는 수소원자를 나타내거나, 또는 R²는 알킬기일 수도 있고, 또는,

b) 결합하고 있는 각각의 탄소원자끼리의 사이에서 다른 하나의 결합을 형성할 수 있고;

R⁷은 수소원자, 히드록시기, 보호된 히드록시기, 또는 알킬옥시기를 나타내거나, 또는 R¹과 함께 옥소기를 나타낼 수 있고;

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소원자 또는 히드록시기를 나타내고;

R¹⁰은 수소원자, 알킬기, 하나 이상의 히드록시기에 의해 치환된 알킬기, 알케닐기, 하나 이상의 히드록시기에 의해 치환된 알케닐기, 또는 옥소기에 의해 치환된 알킬기를 나타내고;

X는 옥소기, (수소원자 및 히드록시기), (수소원자 및 수소원자), 또는 식 -CH₂O-로 표시되는 기를 나타내고;

Y는 옥소기, (수소원자 및 히드록시기), (수소원자 및 수소원자), 또는 식 N-NR¹¹R¹² 또는 N-OR¹³으로 표시되는 기를 나타내고;

R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 수소원자, 알킬기, 아릴기 또는 토실기를 나타내고;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²² 및 R²³은 독립적으로 수소원자 또는 알킬기를 나타내고;

R²⁴는 임의로 치환될 수도 있는 하나 이상의 복소원자를 포함할 수 있는 환을 나타내며;

n은 1 또는 2를 나타낸다.

상기의 의미에 덧붙여 추가로 Y, R¹⁰ 및 R²³은 그것들이 결합하고 있는 탄소원자와 함께 포화 또는 불포화된 5원 또는 6원환으로 이루어지는 질소원자, 황원자 및/또는 산소원자를 함유하는 복소환기를 나타낼 수도 있으나, 이 복소환기는 알킬기, 히드록시기, 알킬옥시기, 벤질기, 식 -CH₂Se(C₆H₅)로 표시되는 기, 및 하나 이상의 히드록시기에 의해 치환된 알킬기로부터 이루어진 군 중에서 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환될 수도 있다.

바람직한 R²⁴로서는 적당한 치환기를 가질 수 있는 시클로(C₅₋₇)알킬기를 들 수 있지만, 예를 들어 다음과 같은 기를 예시할 수 있다.

(a) 3, 4-디옥소-시클로헥실기;

(b) 3-R²⁰-4-R²¹-시클로헥실기 [여기에서, R²⁰은 히드록시, 알킬옥시, 옥소, 또는 -OCH₂OCH₂CH₂OC₆H₅이고 R²¹은 히드록시, -OCN, 알킬옥시, 적당한 치환기를 가질 수도 있는 헤테로아릴옥시, -OCH₂OCH₂C₆H₄OCH₃, 보호된 히드록시, 클로로, 브로모, 요오드, 아미노옥살릴옥시, 아지도기, p-톨릴옥시티오카르보닐옥시, 또는 R²⁵R²⁶CHCOO-(여기에서, R²⁵는 임의로 보호될 수도 있는 히드록시기, 또는 보호된 아미노기이고, 및 R²⁶은 수소원자 또는 메틸임)이거나, 또는 R²⁰과 R²¹은 함께 에폭시드환의 산소원자를 형성한다)]; 또는

(c) 시클로펜틸기로서, 이 시클로펜틸기는 메톡시메틸, 임의로 보호된 히드록시메틸, 아실옥시메틸(여기서, 아실부분은 임의로 4급화될 수도 있는 디메틸아미노기 또는 에스테르화될 수도 있는 카르복시기임), 하나 이상의 보호될 수도 있는 아미노 및/또는 히드록시기, 또는 아미노옥살릴옥시메틸로 치환된다. 바람직한 예는 2-포르밀-시클로펜틸기이다.

화학식(I)에서 사용되고 있는 각 정의 및 그 구체예, 및 그 바람직한 실시 태양을 이하에 상세하게 설명한다.

「저급」이란, 특히 지시가 없으면, 탄소원자 1~6개를 갖는 기를 의미하는 것으로 한다.

「알킬기」 및 「알킬옥시기」의 알킬부분의 바람직한 예로서는, 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 잔기를 들 수 있고, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 네오펜틸 및 헥실 등의 저급알킬기를 들 수 있다.

「알케닐기」의 바람직한 예로서는, 1개의 이중결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 잔기를 들 수 있고, 예를 들어 비닐, 프로페닐(예, 알릴기), 부테닐, 메틸프로페닐, 펜테닐 및 헥세닐 등의 저급알케닐기를 들 수 있다.

「아릴기」의 바람직한 예로서는, 페닐, 톨릴, 크실릴, 쿠메닐, 메시틸 및 나프틸 등을 들 수 있다.

「보호된 히드록시기」 및 「보호된 아미노」에 있어서의 바람직한 보호기로서는, 예를 들어 메틸티오메틸, 에틸티오메틸, 프로필티오메틸, 이소프로필티오메틸, 부틸티오메틸, 이소부틸티오메틸, 헥실티오메틸 등의 저급알킬티오메틸기와 같은 1-(저급알킬티오)-(저급)알킬기, 더욱 바람직한 것으로서 C₁~C₄알킬티오메틸기, 가장 바람직한 것으로서 메틸티오메틸기;

예를 들어, 트리메틸실릴-, 트리에틸-, 트리부틸-, 3급부틸-, 디메틸실릴-, 트리-3급부틸실릴 등의 트리 (저급)알킬실릴, 예를 들어 메틸디페닐실릴, 에틸디페닐실릴, 프로필디페닐실릴, 3급부틸디페닐실릴 등의 저급알킬-디아릴실릴 등과 같은 삼치환 실릴기, 더욱 바람직한 것으로서 트리($C_1 \sim C_4$)알킬실릴기 및 $C_1 \sim C_4$ 알킬디페닐실릴기, 가장 바람직한 것으로서 3급부틸-디메틸실릴기 및 3급부틸-디페닐실릴기;

카르복실산, 설폰산 및 카르바산으로부터 유도되는 지방족 아실기, 방향족 아실기 및 방향족기로 치환된 지방족 아실기와 같은 아실기 등을 들 수 있다.

지방족 아실기로서는, 예를 들어 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일, 헥사노일, 카르복시아세틸, 카르복시프로피오닐, 카르복시부티릴, 카르복시헥사노일 등의 카르복시와 같은 적당한 치환기를 1개 이상 가질 수도 있는 저급알카노일기;

예를 들어 시클로프로필옥시아세틸, 시클로부틸옥시프로피오닐, 시클로헥틸옥시부티릴, 멘틸옥시아세틸, 멘틸옥시프로피오닐, 멘틸옥시부티릴, 메틸옥시펜타노일, 멘틸옥시헥사노일 등의 저급알킬과 같은 적당한 치환기를 1개 이상 가질 수도 있는 시클로(저급)알킬옥시(저급)알카노일기;

캄포르설포닐기(camphorsulfonyl);

예를 들어 카르복시메틸카르바모일, 카르복시에틸카르바모일, 카르복시프로필카르바모일, 카르복시부틸카르바모일, 카르복시펜틸카르바모일, 카르복시헥실카르바모일 등의 카르복시(저급)알킬카르바모일기, 또는 예를 들어 트리메틸실릴메톡시카르보닐에틸카르바모일, 트리메틸실릴에톡시카르보닐프로필카르바모일, 트리메틸실릴에톡시카르보닐프로필카르바모일, 3급부틸디메틸실릴에톡시카르보닐프로필카르바모일, 트리메틸실릴프로폭시카르보닐부틸카르바모일기 등의 트리(저급)알킬실릴(저급)알킬옥시카르보닐(저급)알킬카르바모일기 등의, 카르복시 또는 보호된 카르복시와 같은 적당한 치환기를 1개 이상 갖는 저급알킬카르바모일기 등을 들 수 있다.

방향족 아실기로서는, 예를 들어 벤조일, 톨루오일, 크실로일, 나프토일, 니트로벤조일, 디니트로벤조일, 니트로나프토일 등의 니트로와 같은 적당한 치환기를 1개 이상 가질 수도 있는 아로일기;

예를 들어 벤젠설포닐, 톨루엔설포닐, 크실렌설포닐, 나프탈렌설포닐, 플루오로벤젠설포닐, 클로로벤젠설포닐, 브로모벤젠설포닐, 요오도벤젠설포닐 등의 할로젠과 같은 적당한 치환기를 임의로 1개 이상 가질 수도 있는 아렌설포닐기 등을 들 수 있다.

방향족기로 치환된 지방족 아실기로서는, 예를 들어 페닐아세틸, 페닐프로피오닐, 페닐부티릴, 2-트리플루오로메틸-2-메톡시-2-페닐아세틸, 2-에틸-2-트리플루오로메틸-2-페닐아세틸, 2-트리플루오로메틸-2-프로폭시-2-페닐아세틸 등의 저급알킬옥시 또는 트리할로(저급)알킬과 같은 적당한 치환기를 임의로 1개 이상 가질 수도 있는 아르(저급)알카노일기 등을 들 수 있다.

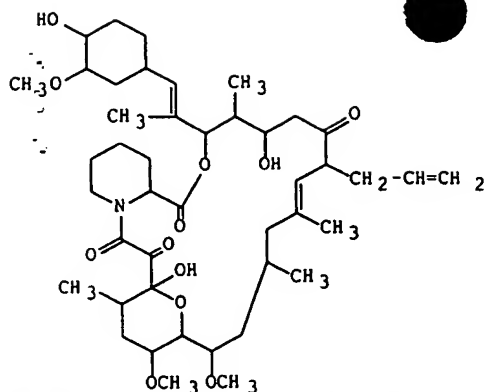
상기 아실기 중에서, 보다 바람직한 아실기로서는 카르복시를 임의로 가질 수도 있는 $C_1 \sim C_4$ 알카노일기, 시클로알킬 부분에 ($C_1 \sim C_4$)알킬을 2개 갖는 시클로($C_5 \sim C_6$)알킬옥시($C_1 \sim C_4$)알카노일기, 캄포르설포닐기, 카르복시($C_1 \sim C_4$)알킬카르바모일기, 트리($C_1 \sim C_4$)알킬실릴($C_1 \sim C_4$)알킬옥시카르보닐($C_1 \sim C_4$)알킬카르바모일기, 임의로 니트로기를 1개 또는 2개 가질 수도 있는 벤조일기, 할로젠을 갖는 벤젠설포닐기, $C_1 \sim C_4$ 알킬옥시와 트리할로($C_1 \sim C_4$)알킬을 갖는 페닐($C_1 \sim C_4$)알카노일기를 들 수 있고, 이것들 중에서, 가장 바람직한 것으로서는, 아세틸, 카르복시프로피오닐, 멘틸옥시아세틸, 캄포르설포닐, 벤조일, 니트로벤조일, 디니트로벤조일, 요오도벤젠설포닐 및 2-트리플루오로메틸-2-메톡시-2-페닐아세틸을 들 수 있다.

「포화 또는 불포화된 5원 또는 6원환으로 이루어지는 질소원자, 황원자 및/또는 산소원자를 함유하는 복소환기」의 바람직한 예로서는 피롤릴기 및 테트라히드로피롤릴기 등을 들 수 있다.

「적당한 치환기를 가질 수도 있는 헤테로아릴옥시」 중의 「적당한 치환기를 가질 수도 있는 헤테로아릴」 부분이란, EP-A-532,088의 식 I 로 표시되는 화합물의 기 R¹로서 예시된 것을 들 수 있지만, 예를 들어 1-히드록시에틸인돌-5-일이 바람직하다. 그 개시를 인용하여 명세서 기재의 일부로 한다.

본 발명에 있어서 사용되는 트리시클릭 화합물(I) 또는 그의 제약학상 허용되는 그 염은, 우수한 면역 억제작용, 항균 활성, 및 기타 약리 활성을 갖고, 그 때문에 장기 또는 조직의 이식에 대한 거절 반응, 이식 편대 숙주 반응, 자가 면역 질환, 및 감염증 등의 치료 및 예방에 유용하다는 것이 예를 들어 EP-A-184162, EP-A-323042, EP-A-423714, EP-A-427680, EP-A-465426, EP-A-480623, EP-A-532088, EP-A-532089, EP-A-569337, EP-A-626385, WO89/05303, WO93/05058, WO96/31514, WO91/13889, WO91/19495, WO93/5059 등에 기재되어 있고, 또한, 그것들의 화합물 제조법도 개시되어 있다. 그것들의 개시를 인용하여 명세서 기재의 일부로 한다.

특히, FR900506(=FK506, 타크롤리무스), FR900520(아스코마이신), FR900523 및 FR900525로 호칭되는 화합물은 스트렙토마이세스(*Streptomyces*)속, 예를 들어 스트렙토마이세스·츠쿠바엔시스(*Streptomyces tsukubaensis*) No. 9993(기탁기관: 일본국 이바라키현 츠쿠바시 히가시 1쵸메 1-3, 통산산업성 공업기술원 생명공학공업기술연구소(구명칭: 통산산업성 공업기술원 미생물공업기술연구소), 기탁일: 1984년 10월 5일, 수탁번호: FERM BP-927) 또는, 스트렙토마이세스·하이그로스코피쿠스·서브스페시즈·야쿠시마엔시스(*Streptomyces hygrosopicus* sub sp. *yakushimaensis*) No.7238(기탁기관: 일본국 이바라키현 츠쿠바시 히가시 1쵸메 1-3, 통산산업성 공업기술원 생명공학공업기술연구소, 기탁일: 1985년 1월 12일, 수탁번호: FERM BP-928)(EP-A-0184162)에 의해 생산되는 물질로서, 특히 하기 구조식으로 표시되는 FK506(일반명: 타크롤리무스)은 대표적인 화합물이다.



화학명: 17-알릴-1,14-디히드록시-12-[2-(4-히드록시-3-메톡시시클로헥실)-1-메틸비닐]-23,25-디메톡시-13, 19,21,27-테트라메틸-11,28-디옥사-4-아자트리시클로 [22.3.1.0^{4,9}] 옥타코스-18-엔-2,3,10,16-테트라온 트리시클릭 화합물 (I) 중에서, 보다 바람직한 것은 R³ 및 R⁴, R⁵ 및 R⁶의 인접하는 각각의 쌍이 그것들의 결합 하고 있는 각각의 탄소원자끼리의 사이에 형성된 다른 하나의 결합을 형성하고 있고,

R⁸과 R²³은 독립적으로 수소원자이고,

R⁹는 히드록시기이고,

R¹⁰은 메틸기, 에틸기, 프로필기 또는 알릴기이고,

X는 (수소원자 및 수소원자) 또는 옥소기이고,

Y는 옥소기이고,

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹와 R²²는 각각 메틸기이고,

R²⁴는 3-R²⁰-4-R²¹-시클로헥실기이고[여기에서, R²⁰은 히드록시기, 알킬옥시기, 옥소기, 또는 -OCH₂OCH₂CH₂OCH₃기이고, R²¹은 히드록시기, -OCN, 알킬옥시기, 적당한 치환기를 가질 수도 있는 헤테로아릴 옥시, -OCH₂OCH₂CH₂OCH₃기, 보호된 히드록시기, 클로로, 브로모, 요오드, 아미노옥살릴옥시기, 아지도기, p-트릴옥시티오카르보닐옥시기임이거나, 또는 R²⁵R²⁶CHCOO-(여기에서, R²⁵는 임의로 보호된 히드록시기, 또는 보호된 아미노기이고, 및 R²⁶은 수소원자 또는 메틸임)]이거나, 또는 R²⁰과 R²¹은 함께 에폭시드환의 산 소원자를 형성하고, n은 1 또는 2로 표시되는 화합물이다.

특히 바람직한 트리시클릭 화합물(I)로서는, 타크롤리무스 외에 EP-A-427,680의 실시예 66a에 기재된 33-에피-클로로-33-테스옥시아스코마이신 등의 할로겐화 유도체 등의 아스코마이신 유도체를 들 수 있다.

다른 바람직한 마크로라이드계 화합물로서는, 머크 인덱스(MERCK INDEX)(12판) No.8288에 기재된 라파마이신과 그 유도체를 들 수 있다. 바람직한 예로서는, WO95/16691 1 페이지의 식 A의 40위 히드록시가 -OR₁ (여기서, R₁은 히드록시알킬, 히드로알킬옥시알킬, 아실아미노알킬 및 아미노알킬)로 치환되어 있는 O-치환유도체, 예를 들어 40-O-(2-히드록시)에틸-라파마이신, 40-O-(3-히드록시)프로필-라파마이신, 40-O-[2-(2-(히드록시)에톡시)에틸-라파마이신 및 40-O-(2-아세트아미노에틸)-라파마이신을 들 수 있다. 이들 O-치환유도체는 적당한 반응조건하에서의 라파마이신(또는 디히드로 또는 테옥소라파마이신)과 이탈기(예를 들어, RX(여기서, R은 알킬, 알릴 또는 벤질 부분과 같은 O-치환기로서 바람직한 유기 라디칼 및 X는 CCl₃C(NH)O 또는 CF₃SO₃와 같은 이탈기))에 결합 한 유기 라디칼과의 반응에 의해 제조할 수 있다. 조건은, X가 CCl₃C(NH)O인 경우, 산성 또는 중성조건, 예를 들어 트리플루오로메탄설포산, 캄포르설포산, p-톨루엔설포산 또는 그것들의 대응하는 피리디늄 또는 치환 피리디늄염 등의 산의 존재하, 또는 X가 CF₃SO₃인 경우, 피리딘, 치환 피리딘, 디이소프로필에틸아민 또는 펜타메틸피페리딘과 같은 염기의 존재하일 수 있다. 가장 바람직한 라파마이신 유도체는 WO94/09010에 기재된 바와 같은 40-O-(2-히드록시)에틸 라파마이신으로서, 상기 문헌의 개시를 인용하여 명세서 기재의 일부로 한다.

트리시클릭 화합물(I) 및 라파마이신 및 그 유도체는 유사한 기본골격, 즉 트리시클로마크로라이드 골격과 적어도 하나의 유사한 생물학적 특성(예를 들면, 면역 억제 작용)을 갖는다.

트리시클릭 화합물(I) 및 라파마이신 및 그 유도체의 제약학상 허용되는 염으로서의 무독의 제약학상 허용되는 관용의 염으로서, 예를 들어 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리금속염, 예를 들어 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리토류금속염, 암모늄염, 예를 들어 트리에틸아민염, N-벤질-N-메틸아민염 등의 아민염과 같은 무기 또는 유기염기와 염을 들 수 있다.

본 발명의 마크로라이드계 화합물에 있어서는, 컨포머(conformer) 또는 비대칭 탄소원자 및 2중 결합에 기인하는 광학 이성체 및 기하 이성체와 같은 한쌍 이상의 입체 이성체가 존재하는 경우가 있고, 그와 같은 컨포머 또는 이성체도 본 발명의 마크로라이드계 화합물의 범위에 포함된다. 또한, 마크로라이드계 화합물은 용매화물을 형성할 수도 있지만, 그 경우에도 본원 발명의 범위에 포함된다. 바람직한 용매화물로서는 수화물 및 에탄올레이트를 들 수 있다.

본 발명에서의 서방성 제제의 바람직한 구체예의 하나는, 본 발명의 다른 하나의 목적물이기도 한 「마크로라이드계 화합물이 고체 기체 중에 비정질 상태로 존재하고 있는 고체 분산체」를 성분으로 하여 함유하고, 먼저 기재된 T63.2%가 0.7~15시간을 나타내는 제제이다. 그 고체 분산체중에 있어서, 마크로라이드계 화합물이 고체 기체 중에 비정질 상태로 존재하고 있는 것은 X선 결정 회절에 의해 회절 피크의 유무와 열분석 등에 의해 판단할 수 있다.

상기 고체 분산체에 이용되는 고체 기체로서는 제약학상 허용되어 마크로라이드계 화합물을 비정질 상태로 유지하고, 또한 상온에 있어서 고체상태의 기체라면 된다. 바람직하게는 제약학상 허용되는 수용성 기체이고, 보다 바람직하게는 예를 들어 다음과 같은 수용성 중합체이다.

폴리비닐피롤리돈(PVP), 셀룰로오스 폴리머(히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 메틸셀룰로오스(MC), 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(CMC-Na), 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 등), 펙틴, 시클로덱스트린류, 갈락토만난, 평균 분자량 4000 이상의 폴리에틸렌글리콜(PEG), 젤라틴, 등

또한, 사용시에는, 수용성 중합체들은 이들의 단일 또는 2종 이상의 혼합물로서 사용할 수 있다. 보다 바람직한 수용성 기재로서는 셀룰로오스폴리머 또는 PVP 등이고, 가장 바람직하게는 HPMC, PVP, 또는 그것들의 조합이다. 특히, 저점도의 HPMC를 사용하면 더욱 바람직한 서방 효과를 얻을 수 있고, 예를 들어 그 2% 수용액을 20℃로 Brockfield 형 점도계를 이용하여 측정한 수치가 1~4000cps, 바람직하게는 1~50cps, 보다 바람직하게는 1~15cps의 HPMC가 바람직하다. 특히, 3cps의 HPMC 2910(TC-5E, EW, 信越化學)이 바람직하다.

마크로라이드계 화합물과 수용성 기재의 바람직한 중량비는 1:0.05~1:2이고, 보다 바람직하게는 1:0.1~1:1, 가장 바람직하게는 1:0.2~1:0.4이다.

또한, 고체 기재의 다른 바람직한 구체예로서는, 제약학상 허용되고 마크로라이드계 화합물을 비정질 상태로 유지하고, 또한 상온에 있어서 고체 상태의 수불용성 기제를 들 수 있다. 보다 바람직하게는, 예를 들어 왁스나 수불용성 고분자를 들 수 있다.

왁스의 바람직한 구체예로서는, 모노스테아린산 글리세린과 수크로오스 지방산 에스테르류(예를 들어 수크로오스와 8~20 개의 탄소원자를 갖는 중급~고급 지방산(예를 들면, 카프릴산, 카프린산, 라우린산, 미리스틴산, 팔미틴산, 스테아린산, 아라킨산, 베헨산, 올레인산, 리놀산, 등)과의 모노, 디, 또는 트리에스테르 등)를 들 수 있다. 왁스의 다른 예로서, 폴리글리세린지방산 에스테르도 들 수 있다. 폴리글리세린지방산 에스테르는 폴리글리세린과 지방산과의 에스테르인 한, 모노에스테르, 디에스테르 또는 폴리에스테르 중의 어느 것일 수 있다. 폴리글리세린지방산 에스테르의 구체예로서는, 예를 들어 베헨산헥사(테트라)글리세라이드, 카프릴산모노(데카)글리세라이드, 카프릴산디(트리)글리세라이드, 카프린산디(트리)글리세라이드, 라우린산모노(테트라)글리세라이드, 라우린산모노(헥사)글리세라이드, 라우린산모노(데카)글리세라이드, 올레인산모노(테트라)글리세라이드, 올레인산모노(헥사)글리세라이드, 올레인산모노(데카)글리세라이드, 올레인산디(트리)글리세라이드, 올레인산디(테트라)글리세라이드, 올레인산세스퀴(데카)글리세라이드, 올레인산펜타(테트라)글리세라이드, 올레인산펜타(헥사)글리세라이드, 올레인산데카(데카)글리세라이드, 리놀산모노(헥타)글리세라이드, 리놀산디(트리)글리세라이드, 리놀산디(테트라)글리세라이드, 리놀산디(헥사)글리세라이드, 스테아린산모노(디)글리세라이드, 스테아린산모노(테트라)글리세라이드, 스테아린산모노(헥사)글리세라이드, 스테아린산모노(데카)글리세라이드, 스테아린산트리(테트라)글리세라이드, 스테아린산트리(헥사)글리세라이드, 스테아린산세스퀴(헥사)글리세라이드, 스테아린산펜타(테트라)글리세라이드, 스테아린산펜타(헥사)글리세라이드, 스테아린산데카(데카)글리세라이드, 팔미틴산모노(테트라)글리세라이드, 팔미틴산모노(헥사)글리세라이드, 팔미틴산모노(데카)글리세라이드, 팔미틴산트리(테트라)글리세라이드, 팔미틴산트리(헥사)글리세라이드, 팔미틴산세스퀴(헥사)글리세라이드, 팔미틴산펜타(테트라)글리세라이드, 팔미틴산펜타(헥사)글리세라이드, 팔미틴산데카(데카)글리세라이드 등을 들 수 있다. 바람직한 폴리글리세린지방산 에스테르는, 예를 들어 베헨산헥사(테트라)글리세라이드(예를 들면, 리켄비타민(주) 제조, 상품명 Poem J-46B 등), 스테아린산펜타(테트라)글리세라이드(예를 들면, 사카모토약품공업(주) 제조, 상품명 PS-310 등), 스테아린산모노(테트라)글리세라이드(예를 들면, 사카모토약품공업(주) 제조, 상품명 MS-310 등), 스테아린산펜타(헥사)글리세라이드(예를 들면, 사카모토약품공업(주) 제조, 상품명 PS-500 등), 스테아린산세스퀴(헥사)글리세라이드(예를 들면, 사카모토약품공업(주) 제조, 상품명 SS-500 등), 스테아린산모노(데카)글리세라이드 또는 그것들의 혼합물이다. 보다 바람직한 왁스로서는, 모노스테아린산 글리세린과 저 HLB 수크로오스지방산 에스테르(예를 들면, 다이이치공업제약(주)의 F-50, F-20, F-10 등)를 들 수 있다.

마크로라이드계 화합물과 왁스의 바람직한 중량비는, 예를 들어 왁스가 모노스테아린산 글리세린인 경우, 1:10~1:100, 바람직하게는 1:40~1:60; 예를 들어 왁스가 수크로오스지방산 에스테르인 경우, 1:0.2~1:20, 바람직하게는 1:0.5~1:5; 예를 들어 왁스가 폴리글리세린지방산 에스테르인 경우, 1:0.1~1:100, 바람직하게는 1:0.5~1:50이다.

바람직한 수불용성 고분자로서는, 예를 들어 에틸셀룰로오스, 메타크릴산 코폴리머(예를 들면, Eudragit E, R, S, RS, LD, 등의 Eudragit류) 등을 들 수 있다. 또한, 에틸셀룰로오스의 경우, 제약학상 허용되는 것이면 되지만, 톨루엔/에탄올=80/20을 용매로 한 5% 용액의 에틸셀룰로오스의 점도를 미국 약전(USP23, NF18) 기재된 점도 시험법으로 측정하였을 때, 3~110cps인 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 6~49cps, 가장 바람직하게는 9~11cps의 점도의 것이 좋다. 예를 들어, 점도 타입 10의 ETHOCELL(상품명: Dow Chemical사 제조(US))이 가장 적합하다.

마크로라이드계 화합물과 수불용성 고분자와의 중량비는, 1:0.01~1:10이고, 보다 바람직하게는 1:0.1~1:5이다. 그리고, 수불용성 고분자가 에틸셀룰로오스인 경우에는 1:0.1~1:1이 가장 바람직하고, 수불용성 고분자가 메타크릴산 코폴리머인 경우에는 1:0.5~1:5가 가장 바람직하다.

또한, 본 발명에서의 고체 분산체를 제조할 때에는, 상기의 수용성 기재나 수불용성 기재와 같은 고체 기제를 단독으로, 또는 혼합하여 이용할 수 있다. 그리고, 고체 기재로서 수불용성 기제를 사용하는 경우, 수용성 기재(예를 들어, HPMC 등의 수용성 중합체 등)를 적량 혼합함으로써, 보다 바람직한 용출 프로필을 얻을 수 있다. 또한, 고체 기재 이외의 성분으로서, 필요에 따라 상용의 부형제(락토오스, 등), 결합제, 착색제, 감미제, 방향제, 희석제, 산화방지제(비타민 E 등)나 활택제(예를 들어, 합성 규산 알루미늄, 스테아린산 마그네슘, 인산 수소칼슘, 스테아린산 칼슘, 탈크 등) 등을 첨가하여 고체분산체를 제조할 수도 있다.

또한, 고체 기재의 종류에 따라서는, 고체 분산체로부터의 마크로라이드계 화합물의 용출 속도가 지나치게 늦어지는 경우와 초기 용출 속도를 빠르게 할 필요가 있는 경우가 있지만, 그 경우에는 적당한 봉쇄제(예를 들어, 크로스 카르멜로스 나트륨(CC-Na), 카르복시메틸셀룰로오스칼슘(CM-Ca), 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC), 전분 글루콜산 나트륨, 미세결정 셀룰로오스, 크로스포비돈 등) 또는 계면활성제(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 경화파마자유,

스테아린산 폴리옥실 40, 폴리옥실 80, 라우릴 황산나트륨, HLB 10 이상의 수크로오스 지방산 에스테르, 등)를 첨가함으로써, 마크로라이드계 화합물의 용출 속도를 조절한 고체 분산체로 할 수도 있다. 그렇지만, 고체 기제가 수용성 기체인 경우에는, 통상 실질적으로 봉쇄제나 계면활성제를 함유하지 않은 고체 분산체로 하는 쪽이 서방성 제제를 조제하는 데 있어서 바람직하다.

마크로라이드계 화합물이 고체 기제 중에 비정질 상태로 존재하는 고체 분산체의 입자 지름은 500 μ m 이하로 하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 350 μ m 이하이고, 가장 바람직하게는 250 μ m의 체를 통과하는 입자 지름의 것이다. 또한, 본 발명의 서방성 제제에서의 성분인 마크로라이드계 화합물의 고체 분산체는 EPO240773이나 WO91/19495호 등에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있으며, 구체적으로는 이하와 같다.

마크로라이드계 화합물을 유기 용매(예를 들어, 에탄올, 디클로로메탄, 또는 그것들의 수혼합액, 등)에 용해시킨 후, 고체 기제를 적량 첨가하여 충분히 용해, 현탁 또는 팽윤시켜 얻어지는 혼합물을 잘 반죽한다. 이 반죽물로부터 유기 용매를 제거한 후, 잔사를 건조·분쇄·정립(size reduction)함으로써, 마크로라이드계 화합물이 고체 기제 중에 비정질 상태로 존재하는 고체 분산체를 제조할 수 있다. 또한, 상기 반죽시에, 필요에 따라, 인산 수소칼슘 등의 활택제, 락토오스 등의 부형제 등을 추가로 가할 수 있다.

또한, 본 발명의 마크로라이드계 화합물의 서방성 제제는, 마크로라이드계 화합물의 미세 분말을 사용하여 제조하는 것이 가능하다. 마크로라이드계 화합물 미세 분말의 입자 지름의 조절은 일반적으로 제제 제조 공정에서 이용되는 분쇄기, 예를 들어, 핀 밀, 해머 밀, 제트 밀, 건식 및 습식 볼 밀에 의해서 가능하고, 사용하는 기기는 이들에 한정되는 것이 아니다. 이것에 이용되는 마크로라이드계 화합물의 미세 분말 입자 지름 분포폭은 0.1~50 μ m이고, 바람직하게는 0.2~20 μ m이며, 보다 바람직하게는 0.5~10 μ m이고(또는) 그 마크로라이드계 화합물의 미세 분말의 평균 입자 지름은 0.2~20 μ m이고, 바람직하게는 0.5~10 μ m이며, 보다 바람직하게는 1~5 μ m이다.

상기 방법으로 제조된 마크로라이드계 화합물의 고체 분산체와 미세분말은 그 자체로 서방성 제제로서 사용할 수도 있지만, 제제로서의 취급 편의성, 수분산 성, 및 경구 투여후의 분산성을 고려하면, 압축 성형에 의한 제제화 등의 방법에 따라 산제, 세립제, 과립, 정제, 캡슐제 등의 형태로 한 서방성 제제로서 제조하는 것이 더욱 바람직하다. 그 때에는, 필요에 따라 그 고체 분산체와 미세 분말에 더하여, 예를 들어 수크로오스, 락토오스, 전분, 결정 셀룰로오스, 합성 규산 알루미늄, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 인산수소 칼슘, 탈크 등의 회색제나 활택제, 및/또는 상용의 착색제, 감미제, 방향제, 봉쇄제 등을 혼합한 서방성 제제를 제조할 수도 있다.

또한, 본 발명의 마크로라이드계 화합물의 서방성 제제 또는 그 성분인 마크로라이드계 화합물의 고체 분산체 또는 미세 분말을 미리 물, 주스 등에 분산하여 액제로서 복용할 수도 있다.

마크로라이드계 화합물의 제제중에서의 함유량은, 그 제제의 종류, 치료하는 환자 개개의 연령 및 질병의 종류, 그 정도, 또는 그 밖의 요인에 따라 변화하지만, 통상 1일 약 0.001~1000mg, 바람직하게는 0.01~500mg, 더욱 바람직하게는 0.1~100mg이 되도록 조제하는 것이 가능하고, 일반적으로 1회 평균 약 0.01mg, 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 5mg, 10mg, 50mg, 100mg, 250mg, 500mg이 되도록 조제하는 것이 바람직하다.

본 발명의 마크로라이드계 화합물의 서방성 제제는, 경구 투여후에 마크로라이드계 화합물이 서방화되어 그 유용한 약리 작용이 지속적으로 발현한다는 특성을 갖는다. 본 발명에 의해, 유용한 약리 작용을 갖는 마크로라이드계 화합물을 투여함에 있어서는 1일의 투약 빈도를 줄이는 것이 가능해졌다. 구체적으로는, 1일 1회 투여 가능한 마크로라이드계 화합물의 제제를 제공하는 것이 가능해졌다. 또한, 일시적인 고농도에 의한 부작용 등의 바람직하지 않은 작용 발현을 저감시키는 수 있어 충분한 시간, 약리 효과를 지속화시킬 수 있는 제제를 제공하는 것이 가능해졌다.

또한, 본 발명의 서방성 제제는, 활성 성분인 마크로라이드계 화합물, 특히 트리시클릭 화합물(I)의 약리 작용으로부터, 하기 질환이나 하기 상태의 치료 및 예방에 유용하다.

심장, 신장, 간장, 골수, 피부, 각막, 폐, 췌장, 소장, 손발, 근육, 신경, 추간판, 기관, 근아세포(myoblast), 연골 등의 장기 또는 조직 이식시의 거부반응;

골수 이식후 이식편 대 숙주 반응;

만성 관절 류머티즘, 전신성 홍반성 낭창, 하시모토 갑상선염, 다발성 경화증, 중증 근무력증, I 당뇨병 등의 자가 면역 질환;

병원성 미생물(예를 들어, 아스퍼길루스 후미가투스(*Aspergillus fumigatus*), 후사리움 옥시스포룸(*Fusarium oxysporum*), 트리코피톤 아스테로이데스(*Trichophyton asteroides* 등))에 의한 감염증;

염증성 및 증식 항진성 피부병 및 면역학적 중개 피부 질환(예를 들어, 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진상 피부염, 지루성 피부염, 편평 태선, 천포창, 수포창류 천포창, 표피수포증, 심마진, 혈관성 수종, 맥관염, 홍반, 피부 호산구 증가증, 홍반성 낭창, 좌창 및 원형 탈모증);

자가 면역 질환의 안질환(예를 들어, 각결막염, 춘계결막염, 베체트병 관련 의 포도막염, 각막염, 헤르페스성 각막염, 원추형 각막염, 각막 상피 이영양증, 각막 백반, 안천포창, 모어 궤양(Mooren's ulcer), 강막염, 그레이브스 안장애, 보그트-코야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome), 건성 각결막염(dry eye), 플릭테눌(phlyctenule), 홍채모양체염(iritocyclitis), 유육종증(sarcoidosis), 내분비 안장애 등),

가역적 폐색성 기도 질환[천식(예를 들어, 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 및 진애성 천식), 특히 만성 또는 난치성 천식(예를 들어, 지발형 천식, 및 기도반응성 항진), 및 기관지염 등];

점막 및 혈관의 염증(예를 들어 위궤양, 허혈증 및 혈전증에 의한 혈관 손상, 허혈성 장질환, 장염, 피사성 전장염, 화상에 의한 장손상, 로이코트리엔 B4-중개 질환);

장의 염증/알레르기(예를 들어, 소아 지방 편증, 직장염, 호산성 위장염, 비만 세포증, 크론(Crohn)병 및 궤양성 대장염);

위장관으로부터 원격의 부위에 증상을 발현을 하는 음식물 관련 알레르기 질환(예를 들어, 편두통, 비염 및 습진);

신증(예를 들어, 간질성 신장염, 군페스처(Good pasture) 증후군, 용혈성 요독증 증후군 및 당뇨병성 신증, 실구체 신장염(루프스 신장염 등);

신경성 질환(예를 들어, 다발성 근염, 킬라인-바레(Guillain-Barre) 증후군, 메니에르(Meniere's)병, 다발성 신경염, 단발성 신경염, 뇌경색, 알츠하이머증, 파킨슨병, 근위축성 측삭경화증(ALS) 및 신경 근장애);

뇌허혈 질환(예, 두부 장애, 뇌출혈(예를 들면, 거미막하(subarachnoid) 출혈, 뇌내 출혈), 뇌혈전, 뇌색전증, 심정지, 뇌졸중, 일과성 뇌허혈 발작(TIA), 고혈압성 뇌증, 뇌경색);

내분비 질환(예를 들어, 갑상선 기능 항진증 및 바세도우병);

혈액 질환(예를 들어, 순적아구병, 재생 불량성 빈혈, 형성 불량성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반병, 자가면역성 용혈성 빈혈, 무과립구증, 악성 빈혈, 거적아구성 빈혈 및 적혈구 형성 부전증);

골질환(예를 들어, 골다공증);

호흡기 계통 질환(예를 들어, 사르코이도시스(유육종증), 폐섬유증 및 특발성 간질성 폐염),

피부 질환(예를 들어, 피부근염, 심상성 백반증, 심상성 어린선, 광선 과민증 및 피부 T세포 림프종),

순환기 계통 질환(예를 들어, 동맥 경화증, 아테롬 경화증, 대동맥염 증후군, 결절성 다발성 동맥염 및 심근증);

교원병(예를 들어, 강피증, 웨게너(Wegener's) 육아종 및 세그렌(Sjogren's) 증후군);

지방 과다증;

호산구성 근막염, 치주병[예를 들어, 치육, 치주, 치조골, (이의) 시멘트질의 손상];

남성형 탈모증 또는 노인성 탈모증;

근 영양장애(dystrophy);

농피증 및 세자리(Sezary) 증후군;

염색체 이상증(예를 들어, 다운 증후군);

에디슨병;

활성 산소 중개 질환[예를 들어, 장기 손상(보존, 이식 또는 허혈성 질환(혈전증, 심근경색 등)시에 발생하는(심장, 간장, 신장, 소화관 등의) 장기의 허혈성 혈류 손상];

장질환(예를 들어, 엔도톡신 쇼크(endotoxin shock), 위막성 대장염, 약제 또는 방사선에 의한 대장염);

신성 질환(예를 들어, 허혈성 급성 신부전, 만성 신부전);

폐질환(예를 들어, 폐중 산소 또는 약제(예를 들면 파라코트(paracort), 블레오마이신)에 의한 중독, 폐암, 폐기종);

안질환(예를 들어, 백내장, 침침착증(안구 침착증), 망막염, 색소 침착증, 노인성 반점 변질, 유리체 반흔, 알칼리 화상 각막);

피부염(예를 들어, 다형성 홍반, 면상 면역글로불린A 皮膚炎, 시멘트 피부염);

및 기타 질환(예를 들어, 치육염, 치주염, 패혈증, 체장염, 또는 환경 오염(예, 대기 오염), 노화, 발암 물질, 암 전이, 고산병에 의한 질환)];

히스타민 또는 로이코트리엔 C4 유리에 의한 질환;

혈관형성 수술후 판상동맥의 재협착, 수술후의 장관 유착;

자가 면역 질환 및 염증 상태(예를 들어, 원발성 점막 수종, 자가 면역성 위축성 위염, 조발성 폐경, 남성 불임증, 청년형 당뇨병, 심상성 천포창, 유천포창, 교감성 안염, 수정성 포도막염, 특발성 백혈구 감소증, 활동성 만성 간염, 특발성 간경변, 원판상 홍반성 낭창, 자가 면역성 정소염, 관절염(예를 들면, 변형 관절염), 또는 다발성 연골염);

인간 면역 부전 바이러스(HIV) 감염증, 후천성 면역 부전 증후군(AIDS);

알레르기성 결막염;

외상, 열상, 수술 등에 의한 비후성 반흔이나 켈로이드 등.

또한, 마크로라이드계 화합물은 간장 재생 작용 및/또는 간세포의 비대 및 과형성의 자극 작용을 갖는다. 따라서, 본 발명의 서방성 제제는 간질환[예, 면역원성 질환(자가 면역성 간장병, 원발성 담즙성 간경변 또는 경화성 담관염과 같은 만성 자가 면역성 간장병), 부분적 간장 절제, 급성 간장 괴사(예를 들어, 독물, 바이러스성 감염, 쇼크 또는 무산소증에 의한 괴사), B형 간염, 비A 비B형(non-A non-B) 간염, 간경변 및 간기능 부전(예, 극중 간염, 지발성 간염 및 급성에서 만성으로 이행한 간기능 부전)]의 치료 및 예방에 유용하다.

또한, 본 발명의 서방성 제제는, 화학 요법 작용의 증강 작용, 사이토메갈로바이러스(cytomegalovirus) 감염의 예방 및 치료 작용, 항염증 작용, 펩티드-프롤린 이소메라제 또는 로타마제의 저해 활성, 항말라리아 활성, 항종양 활성, 등과 같은 약리 작용에 의해 여러 질환의 예방 및 치료에 유용하다.

본 발명은, 또한 용출 시험액에 셀룰로오스 폴리머를 적량 첨가하여 수행하는 마크로라이드계 화합물을 함유하는 고형 제제로부터의 마크로라이드계 화합물의 용출 시험법을 제공한다. 통상 약물을 함유하는 고형 제제로부터의 해당 약물의 용출 시험을 행함에 있어서는, 일반적으로 제 13 개정 일본 약전의 용출 시험 제 2 법(패들법, 50 rpm), 또는, 미국 약전 23, NF18(The United States Pharmacopeia 23, the National Formulary 18) 또는 유럽 약전(European Pharmacopoeia, 3rd edition)에 기재된 용출 시험법 등이 범용되고 있다. 그렇지만, 미량의 마크로라이드계 화합물을 함유하는 제제로부터의 마크로라이드계 화합물의 용출 시험을 행하는 경우, 마크로라이드계 화합물의 원래의 함유량에 대한 용출률이 수시간 경과한 후에도 100% 달성되지 않는다는 현상이 보여진다. 이것은, 마크로라이드계 화합물의 함유량이 낮은 경우, 용출 시험기나 필터 등의 기구에의 마크로라이드계 화합물의 흡착의 영향이 커지기 때문이라고 판단된다. 그래서, 본 발명자들은 각종 계면활성제 등의 첨가를 검토한 결과, 용출 시험액에 셀룰로오스 폴리머(예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 메틸셀룰로오스(

MC), 카르복시메틸셀룰로오스나(CMC-Na), 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 등)를 적량 첨가하고, 및 그것만으로는 용출액의 pH가 높아져 마크로라이드계 화합물의 안정성이 나빠지는 경우가 있기 때문에, 필요에 따라 용출 시험액에 인산 등을 가하여 pH 7 이하로 조절함으로써, 마크로라이드계 화합물의 기구에의 흡착 영향을 억제하고, 거의 100%의 회수율을 달성할 수 있는 것을 발견하였다. 바람직한 셀룰로오스 폴리머는 「히드록시프로필셀룰로오스 또는 그것과 동등품」 이고, 그 바람직한 점도는, 그 5.0g을 물 95ml에 가하여 용해시키고, 필요에 따라서 원심 분리하여 거품을 제거하고, $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 로 회전 점도계를 이용하여 시험을 행할 때, 75~150csp이다. 예를 들어, 알드리치사 제조의 분자량 약 10만의 히드록시프로필셀룰로오스가 이것에 해당한다.

또한, 해당 시험 용출액에 첨가하는 셀룰로오스 폴리머의 '적량'이란, 용출 시험액 전량에 대하여, 0.001~0.1%이고, 보다 바람직하게는, 0.002~0.01%이다. 가장 바람직하게는 0.005%이다.

고형 제제로부터의 주성분의 용출을 시험하는 방법으로서, 제 13 개정 일본 약전의 용출 시험 제 2 법(패들법), 또는 미국 약전 23, NF18 또는 EP 약전(제3판) 등에 기재된 용출 시험법이 잘 알려져 있고, 그것들은 일정한 용기나 패들 등으로 이루어지는 장치를 이용하여, 시험액의 양, 시험액의 온도, 회전수 등을 규정하여 행하여지는 용출 시험법이다. 필요에 따라서, 인산 등에 의해 시험액의 pH를 조정하여 행하여지는 경우도 있다. 본 발명에서는 pH 7 이하로 하는 것이 바람직하다. 또, 본 발명에서, 「제 13 개정 일본 약전의 용출 시험 제 2 법(패들법, 50rpm)」이란, 특히 1분간에 50회전(50rpm)으로 교반하면서 행하는 용출 시험 제 2 법(패들법)이다. 제 13 개정 일본 약전의 기재를 인용하여 본원 명세서 기재의 일부로 한다.

실시에

이하의 실시예에 의해 본 발명을 설명하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것이 아니다. 또한, 이하의 실시예에 있어서 「FK506」으로서 FK506의 1수화물을 사용하였지만, 편의상 FK506에 환산하여 기재한다.

실시예 1

FK506 1.0mg

HPMC 2910 1.0mg

계 2.0mg

FK506을 에탄올에 용해시키고, 이 용해시킨 액에 HPMC 2910을 가하여 충분히 팽윤시킨 후, 반죽하였다. 얻어진 반죽물을 스테인레스 트레이에 옮겨 진공 건조한 후, 커피 밀(coffee mill)로 분쇄하였다. 그 후, 이하의 방법으로 정립 화하여 고체 분산체(SPC)인 하기 조성물 1-1)~1-6)을 얻었다.

(1) 분쇄말을 $250\mu\text{m}$ 의 체에 걸어 체 위에 남은 것을 조성물 1-1)($>250\mu\text{m}$)로 한다.

(2) (1)에서 체를 통과한 것을 $180\mu\text{m}$ 의 체에 걸어 체 위에 남은 것을 조성물 1-2)($180 \sim 250\mu\text{m}$)로 한다.

(3) (2)에서 체를 통과한 것을 $150\mu\text{m}$ 의 체에 걸어 체 위에 남은 것을 조성물 1-3)($150 \sim 180\mu\text{m}$)로 한다.

(4) (3)에서 체를 통과한 것을 $106\mu\text{m}$ 의 체에 걸어 체 위에 남은 것을 조성물 1-4)($106 \sim 150\mu\text{m}$)로 한다.

(5) (4)에서 체를 통과한 것을 $75\mu\text{m}$ 의 체에 걸어 체 위에 남은 것을 조성물 1-5)($75 \sim 106\mu\text{m}$)로 한다.

(6) (5)에서 체를 통과한 것을 조성물 1-6)($<75\mu\text{m}$)으로 한다.

실시예 2

실시예 1에서 얻어진 고체 분산체 1-2)를 락토오스(58.0mg)와 잘 혼합하고, 캡슐 충전을 행하여 캡슐제로 하였다.

실시예 3

실시예 1과 같이 하여 하기 조성으로 이루어지며, 입자 지름이 $180 \sim 250\mu\text{m}$ 의 각각의 고체 분산체를 조제하였다.

고체 분산체 마크로라이드계 화합물 수용성 기제

3-1) FK506 HPMC 2910

(1.0mg) (0.3mg)

3-2) FK506 HPMC 2910

(1.0mg) (0.11mg)

또한, 고체 분산체 3-1)과 락토오스(58.7mg)를 잘 혼합하고, 캡슐 충전을 행하여 캡슐제 3-1)을 조제하고, 추가로 고체 분산체 3-2)와 락토오스(58.9mg)를 잘 혼합하고, 캡슐 충전을 행하여 캡슐제 3-2)를 조제하였다.

실시예 4

실시예 1의 고체 분산체 1-2)와 동일하게 하여 하기의 고체 분산체를 조제하였다.

고체 분산체 마크로라이드계 화합물 수용성 기제

4-1) FK506 · MC

(전량 2.0mg) (1.0mg) (1.0mg)

4-2) FK506 · PVP

(전량 2.0mg) (1.0mg) (1.0mg)

4-3) FK506 · HPMC 2910

(전량 2.0mg) (1.0mg) (1.0mg)

4-4) FK506 · HPC

(전량 2.0mg) (1.0mg) (1.0mg)

4-5) FK506 · PEG

(전량 2.0mg) (1.0mg) (1.0mg)

4-6) FK506 · HPMC 2910 (0.8mg)

(전량 2.0mg) (1.0mg) · PVP (0.2mg)

또한, 실시예 2와 동일하게 하여 상기 각 고체 분산체에 락토오스(적량)와 스테아린산 마그네슘(0.6mg)을 각각 첨가하고, 전량 60.0mg의 캡슐제를 각각 조제하였다.

실시예 5

FK506(1.0mg)과 HPMC 2910(1.0mg)을 이용하여 실시예 1의 고체 분산체 1-2)와 동일하게 고체 분산체를 조제한 후, 실시예 2와 동일하게 하여 하기 첨가제를 각각 첨가하고, 전량 60.0mg의 캡슐제 5-1)~4)를 각각 조제하였다.

캡슐제 No. 첨가제

5-1) 결정 셀룰로오스 (적량)

스테아린산 마그네슘 (0.6mg)

5-2) 인산수소 칼슘 (적량)

스테아린산 마그네슘 (0.6mg)

5-3) 락토오스 (적량)

L-HPC (3.0mg)

스테아린산 마그네슘 (0.6mg)

5-4) 옥수수 전분 (적량)

스테아린산 칼슘 (0.6mg)

실시예 6

FK506 1.0mg

HPMC 2910 0.3mg

계 1.3mg

FK506을 에탄올에 용해시키고, 이 용액에 HPMC 2910을 가하여 충분히 팽윤시킨 후, 반죽하였다. 얻어진 반죽물을 스테인레스 트레이에 옮기고, 진공 건조한 후, 커피 밀로 분쇄하였다. 그 후, 이하의 방법으로 정립화하여 고체 분산체인 조성물 6-1)~6)을 얻었다.

(1) 분쇄말을 250 μ m의 체에 걸어 체 위에 남은 것을 조성물 6-1)($>250\mu$ m)로 한다.

(2) (1)에서 체를 통과한 것을 180 μ m의 체에 걸어 체 위에 남은 것을 조성물 6-2)(180~250 μ m)로 한다.

(3) (2)에서 체를 통과한 것을 150 μ m의 체에 걸어 체 위에 남은 것을 조성물 6-3)(150~180 μ m)으로 한다.

(4) (3)에서 체를 통과한 것을 106 μ m의 체에 걸어, 체 위에 남은 것을 조성물 6-4)(106~150 μ m)로 한다.

(5) (4)에서 체를 통과한 것을 75 μ m의 체에 걸어 체 위에 남은 것을 조성물 6-5)(75~106 μ m)로 한다.

(6) (5)에서 체를 통과한 것을 조성물 6-6)으로 한다.

실시예 7

실시예 6에서 얻어진 고체 분산체 6-4) 1.3mg을 락토오스 58.1mg 및 스테아린산 마그네슘 0.6mg과 잘 혼합하고, 캡슐 충전을 행하여 캡슐제 7로 한다.

실시예 8

실시예 1과 동일하게 하여 하기 고체 분산체를 얻은 후, 더욱 정립화하여 입자 지름이 180~250 μ m의 고체 분산체를 각각 조제한다.

고체 분산체 마크로라이드계 화합물 수용성 기제

8-1) 아스코마이신 HPMC 2910

(1.0mg) (0.3mg)

8-2) 33-에피-클로로-33- HPMC 2910

데스옥시아스코마이신 (1.0mg)

(1.0mg)

8-3) 40-O-(2-히드록시) HPMC 2910

-에틸-라파마이신

(1.0mg) (0.3mg)

실시예 7과 동일하게 하고, 락토오스 (58.1mg)와 스테아린산 마그네슘(0.6mg)을 이용하여 각각의 캡슐제를 조제한다.

실시예 9

고체 분산체 9

FK506 10g

HPMC 2910 3g

인산수소 칼슘 3g

계 16g

제제 9

고체 분산체 9 16g

락토오스 적량

스테아린산 마그네슘 7g

계 700g

FK506을 에탄올에 용해시키고, 이것에 HPMC 2910을 가하여 잘 혼합하고, 추가로 인산수소칼슘을 가하여 잘 혼합한다. 이것을 밤새 진공 건조한 후, 스피드 밀 및 롤 그라놀레이터를 이용하여 정립하고, 212 μ m의 체로 분급하여 체를 통과한 것을 고체 분산체 9로 한다. 고체 분산체 9와 락토오스 및 스테아린산 마그네슘을 혼합하여 제제 9를 얻는다.

제제 9 350mg을 1호 젤라틴 캡슐에 충전하여 제제 A 및 제제 B로 하였다.

실시에 10

고체 분산체 10

FK506 10g

HPMC 2910 3g

락토오스 3g

계 16g

제제 10

고체 분산체 10 16g

락토오스 적량

스테아린산 마그네슘 7g

계 700g

실시에 9와 동일하게 하여 고체 분산체 10 및 제제 10을 각각 조제하였다.

실시에 11

고체 분산체 11

FK506 10g

HPMC 2910 3g

인산수소칼슘 3g

계 16g

제제 11

고체 분산체 11 16g

락토오스 적량

스테아린산 마그네슘 7g

계 700g

FK506을 에탄올에 용해시키고, 이것에 HPMC 2910을 가하여 잘 혼합하고, 추가로 인산수소칼슘을 가하여 잘 혼합한다. 이것을 밤새 진공 건조한 후, 스피드 밀 및 물 그레놀레이터를 이용하여 정립하여 250 μ m 및 180 μ m의 체로 분급하고, 180~250 μ m의 단편(fraction)을 고체 분산체 11로 한다. 고체 분산체 11과 락토오스 및 스테아린산 마그네슘을 혼합하여 제제 11을 얻는다. 제제 11 350mg을 1호 젤라틴 캡슐에, 또한 70mg을 5호 젤라틴 캡슐에 충전하여 제제 C 및 제제 D로 하였다.

실시에 12

고체 분산체 12

FK506 2g

모노스테아린산 글리세린 98g

HPMC 2910 20g

계 120g

제제 12

고체 분산체 12 120g

스테아린산 마그네슘 1.2g

계 121.2g

모노스테아린산 글리세린을 80℃로 가온 용해시키고, 이것에 FK506을 가해 교반하여 용해한다. 또한 이것에 HPMC 2910을 가하여 잘 혼합한 후, 트레이에 옮겨 자연 냉각한다. 냉각하여 얻어진 고형물을 커피 밀로 분쇄한 후, 500 μ m의 체로 걸러 체를 통과한 것을 고체 분산체 12로 한다. 고체 분산체 12를 스테아린산 마그네슘과 혼합한 제제 12를 5호 젤라틴 캡슐에 60.6mg 충전하여 제제 E로 하였다.

실시에 13

고체 분산체 13

FK506 2g

아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머(Eudragit RL) 6g

인산수소칼슘 2g

계 10g

제제 13

고체 분산체 13 10g

락토오스 130g

계 140g

에탄올에 FK506 및 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머를 용해시키고, 인산수소칼슘을 가하여 잘 혼합한다. 이것을 밤새 진공 건조한 후, 유발로 분쇄하여 150 μ m 및 106 μ m의 체를 이용 분급하여 106~150 μ m의 단편을 고체 분산체 13으로 한다. 고체 분산체 13을 락토오스와 혼합한 것을 제제 13으로 하고, 5호 젤라틴 캡슐에 이것을 70mg 충전하여 제제 F로 하였다.

실시에 14

고체 분산체 14

FK506 2g

아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머(Eudragit RL) 4.6g

아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머(Eudragit RS) 1.4g

인산수소칼슘 2g

계 10g

제제 14

고체 분산체 14 10g

락토오스 130g

계 140g

실시에 13과 동일하게 하여 106~150 μ m의 고체 분산체 14와 제제 14를 조제하고, 제제 14를 5호 젤라틴 캡슐에 70mg 충전하여 제제 G로 하였다.

실시에 15

고체 분산체 15

FK506 2g

아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머(Eudragit RL) 3g

아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머(Eudragit RS) 3g

인산수소칼슘 2g

계 10g

제제 15

고체 분산체 15 10g

락토오스 130g

계 140g

실시에 13과 동일하게 하여 106~150 μ m 입도의 고체 분산체 15를 조제한 후, 추가로 제제 15를 조제하고, 5호 젤라틴 캡슐에 이것을 70mg 충전하여 제제 H로 하였다.

실시에 16

고체 분산체 16

FK506 2g

에틸셀룰로오스 0.4g

락토오스 6g

계 8.4g

제제 16

고체 분산체 16 8.4g

락토오스 131.6g

계 140g

에탄올에 FK506 및 에틸셀룰로오스를 용해시키고, 락토오스를 가하여 잘 혼합한다. 이것을 밤새 진공 건조한 후, 유발로 분쇄하여 150 μ m 및 106 μ m의 체를 이용하여 분급하고, 106~150 μ m의 단편을 고체 분산체 16으로 한다. 고체 분산체 16을 락토오스와 혼합한 것을 제제 16으로 하고, 5호 젤라틴 캡슐에 이것을 70mg 충전하여 제제 I로 하였다.

실시에 17

고체 분산체 17

FK506 2g

에틸셀룰로오스 1g

락토오스 6g

계 9g

제제 17

고체 분산체 17 9g

락토오스 131g

계 140g

실시에 16과 동일하게 하여 106~150 μ m의 고체 분산체 17을 조제한 후, 추가로 제제 17을 조제하고, 5호 젤라틴 캡슐에 이것을 70mg 충전하여 제제 J로 하였다.

실시에 18

고체 분산체 18

FK506 2g

에틸셀룰로오스 0.4g

HPMC 2910 0.6g

락토오스 6g

계 9g

제제 18

고체 분산체 18 9g

락토오스 131g

계 140g

실시에 16과 동일하게 하여 106~150 μ m의 고체 분산체 18을 조제한 후, 추가로 제제 18을 조제하고, 5호 젤라틴 캡슐에 이것을 70mg 충전하고 제제 K로 하였다.

실시에 19

고체 분산체 19

FK506 2g

에틸셀룰로오스 0.6g

HPMC 2910 0.6g

락토오스 6g

계 9.2g

제제 19

고체 분산체 19 9.2g

락토오스 130.8g

계 140g

실시에 16과 동일하게 하여 106~150 μ m의 고체 분산체 19를 조제한 후, 추가로 제제 19를 조제하고, 5호 젤라틴 캡슐에 이것을 70mg 충전하여 제제 L로 하였다.

실시에 20

고체 분산체 20

FK506 10g

에틸셀룰로오스 3g

HPMC 2910 3g

락토오스 50g

계 66g

제제 20

고체 분산체 20 66g

락토오스 적량

스테아린산 마그네슘 7g

계 700g

FK506을 에탄올에 용해시키고, 이것을 에틸셀룰로오스를 가하여 용해한다. 이 용액에 HPMC 2910 및 락토오스를 가하여 잘 혼합하고, 밤새 진공 건조한 후, 파워 밀 및 롤 글래늘레이터를 이용하여 정립하고, 250 μ m의 체로 분급하여 체를 통과한 것을 고체 분산체 20으로 한다. 고체 분산체 20과 락토오스 및 스테아린산 마그네슘을 혼합하여 제제 20을 얻는다. 제제 20의 350mg을 1호 젤라틴 캡슐에, 또한 70mg을 5호 젤라틴 캡슐에 충전하여 제제 M 및 N으로 하였다.

실시에 21

고체 분산체 21

FK506 10g

에틸셀룰로오스 3g

HPMC 2910 3g

락토오스 20g

계 36g

제제 21

고체 분산체 21 36g

락토오스 적량

스테아린산 마그네슘 7g

계 700g

실시에 20과 동일하게 하여 정립한 후, 212 μ m의 체로 분급하여 체를 통과한 것을 고체 분산체 21로 한다. 고체 분산체 21과 락토오스 및 스테아린산 마그네슘을 혼합하여 제제 21을 얻는다. 제제 21의 350mg을 1호 젤라틴 캡슐에, 또한 70mg을 5호 젤라틴 캡슐에 충전하여 제제 O 및 P로 하였다.

실시에 22

고체 분산체 22

FK506 1g

수크로오스지방산에스테르(HLB=6) 1g

(DK 에스테르 F-50)

계 2g

제제 22

고체 분산체 22 2g

락토오스 68g

계 70g

FK506을 에탄올/아세톤=1/1 혼합액에 용해시키고, 이 용액을 75℃로 가온하여 수크로오스지방산 에스테르를 가하여 용해시킨 후, 실온까지 냉각시키고, 밤새 진공 건조한다. 얻어진 고형물을 유발로 분쇄한 후, 150 μ m 및 106 μ m의 체를 이용하여 분급하고, 106~150 μ m의 단편을 고체 분산체 22로 한다. 고체 분산체 22와 락토오스를 혼합하여 제제 22를 얻는다. 제제 22(70mg)를 5호 젤라틴 캡슐에 충전하여 제제 Q로 하였다.

실시에 23

고체 분산체 23

FK506 1g

수크로오스지방산에스테르(HLB=6) 0.75g

(DK 에스테르 F-50)

수크로오스지방산에스테르(HLB=2) 0.25g

(DK 에스테르 F-20W)

계 2g

제제 23

고체 분산체 23 2g

락토오스 68g

계 70g

실시에 22와 동일하게 하여 106~150 μ m의 고체 분산체 23과 제제 23을 얻었다. 제제 23(70mg)을 5호 젤라틴 캡슐에 충전하여 제제 R로 하였다.

실시에 24

고체 분산체 24

FK506 1g

수크로오스지방산에스테르(HLB=1) 1g

(DK 에스테르 F-10)

락토오스 1g

계 3g

제제 24

고체 분산체 24 3g

락토오스 67g

계 70g

실시에 22와 동일하게 하여 106~150 μ m의 고체 분산체 24와 제제 24를 얻었다. 제제 24의 70mg을 5호 젤라틴 캡슐에 충전하여 제제 S로 하였다.

실시에 25

고체 분산체 25

FK506 1g

수크로오스지방산에스테르(HLB=1) 1g

(DK 에스테르 F-10)

락토오스 3g

계 5g

제제 25

고체 분산체 25 5g

락토오스 65g

계 70g

실시에 22와 동일하게 하여 106~150 μ m의 고체 분산체 25와 제제 25를 얻었다. 제제 25의 70mg을 5호 젤라틴 캡슐에 충전하여 제제 T로 하였다.

실시에 26

고체 분산체 26

FK506 1g

수크로오스지방산에스테르(HLB=1) 1g

(DK 에스테르 F-10)

락토오스 5g

계 7g

제제 26

고체 분산체 26 7g

락토오스 63g

계 70g

실시에 22와 동일하게 하여 106~150 μ m의 고체 분산체 26과 제제 26을 얻었다. 제제 26의 70mg을 5호 젤라틴 캡슐에 충전하여 제제 U로 하였다.

실시에 27

고체 분산체 27

FK506 1g

테트라글리세린트리지방산에스테르 30g

락토오스 15g

계 46g

제제 27

고체 분산체 27 46g

락토오스 24g

계 70g

테트라글리세린트리지방산 에스테르를 80℃로 가온 용해시키고, 이것에 FK506을 가하여 교반하여 용해시킨다. 또한, 이것에 락토오스를 가하여 잘 혼합한 후, 트레이에 옮겨 자연 냉각시킨다. 얻어진 고형물을 커피 밀로 분쇄한 후, 150 μ m 및 106 μ m의 체를 이용하여 분급하고, 106~150 μ m의 단편을 고체 분산체 27로 한다. 고체 분산체 27과 락토오스를 혼합하여 제제 27을 얻는다. 제제 27의 70mg을 5호 젤라틴 캡슐에 충전하여 제제 V로 하였다.

실시에 28

고체 분산체 28

FK506 1g

테트라글리세린트리지방산에스테르 30g

폴리솔베이트 0.3g

계 31.3g

제제 28

고체 분산체 28 31.3g

락토오스 38.7g

계 70g

실시에 27과 동일하게 하여 106~150 μ m의 고체 분산체 28과 제제 28을 얻었다. 제제 28의 70mg을 5호 젤라틴 캡슐에 충전하여 제제 W로 하였다.

실시에 29

고체 분산체 29

FK506 1g

테트라글리세린트리지방산에스테르 1g

락토오스 3g

계 5g

제제 29

고체 분산체 29 5g

락토오스 65g

계 70g

테트라글리세린트리지방산 에스테르에 에탄올을 가하여 40℃로 가온 용해시키고, 이것에 FK506을 가하여 교반하여 용해시킨다. 또한, 이것에 락토오스를 가하여 잘 혼합한 후, 트레이에 옮겨 자연 냉각시킨다. 얻어진 고형물을 커피 밀로 분쇄한 후 밤새 진공 건조하고, 150 μ m 및 106 μ m의 체를 이용하여 분급하고, 106~150 μ m의 단편을 고체 분산체 29로 한다. 고체 분산체 29와 락토오스를 혼합하여 제제 29를 얻는다. 제제 29의 70mg을 5호 젤라틴 캡슐에 충전하여 제제 X로 하였다.

실시에 30

제제 30

FK506 미세분말 0.5g

락토오스 29.2g

스테아린산 마그네슘 0.3g

계 30g

FK506 결정을 제트 밀 분쇄하고, 이것을 락토오스 및 스테아린산 마그네슘과 잘 혼합하여 제제 30으로 하였다. 제제 30 60mg을 5호 젤라틴 캡슐에 충전하여 제제 Z로 하였다. 제제 Z의 조제에 이용한 FK506 제트 밀 분쇄말의 입도 분포폭은 1~10 μ m이고, 평균 입자 지름은 약 3 μ m이었다.

실시에 31

용출 시험

시험 시료:

- 상기 실시예에서 조제한 FK506의 제제 A, 제제 C
- 대조 제제(속용성 제제)

국제출원 WO 91/19495의 실시예 1 및 2와 동일하게 하여 조제(하기 (a)~(d)로 이루어지는 고체 분산체에 (e), (f)를 혼합하여 캡슐화)된 하기 처방으로 이루어지는 제제(1mg 캡슐)

(a) 타크롤리무스(FK506) 1mg

(b) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 1mg

(c) 락토오스 2mg

(d) 크로스 카르멜로스 나트륨 1mg

(e) 락토오스 59.35mg

(f) 스테아린산 마그네슘 0.65mg

시험방법:

0.005%의 히드록시프로필셀룰로오스 수용액을 인산으로 pH 4.5로 조정한 액(900ml)을 시험액으로서 사용하는 제 1 3 개정 일본 약전의 용출 시험 제 2 법(패들법, 50rpm)에 따라 시험을 행하였다. 용출 데이터를 다음에 나타낸다.

시간(hr) 제제 A(%) 시간(hr) 제제 C(%)

0 0.0 0 0.0

0.5 17.4 1 12.1

1 35.6 2 30.9

2 57.6 4 55.9

3 71.9 6 71.3

4 80.9 8 81.6

6 89.7 10 87.0

9 95.2 12 90.4

시간(hr) 대조 제제(%)

0 0.0

0.17 30.1

0.5 68.4

1 92.8

2 100.1

실시에 32

실시에 31과 동일하게 하여 용출 시험을 행하여 Weibull 함수에서의 각종 파라미터 및 T63.2%의 값을 구하였다.

용출 시험 결과

제제 Dmax(%) m n Ti T63.2%(hr)

캡슐 7 101.7 2.69 1.18 0.0 2.3

제제 A 95.9 2.24 1.03 0.0 2.2

제제 C 92.5 6.14 1.24 0.0 4.3

제제 E 101.6 1.93 0.60 0.0 3.0

제제 F 95.6 2.51 1.00 0.0 2.5

제제 G 99.0 3.69 0.91 0.0 4.2

제제 H 88.8 6.34 0.88 0.0 8.2

제제 I 95.6 2.51 1.00 0.0 2.5

제제 J 99.0 3.69 0.91 0.0 4.2

제제 K 101.2 1.69 0.80 0.0 1.9

제제 L 91.4 2.48 0.75 0.0 3.3

제제 M 90.4 1.61 0.62 0.0 2.1

제제 O 83.9 2.5 0.67 0.0 3.9

제제 Q 104.7 1.89 0.93 0.0 2.0

제제 R 92.1 2.09 0.82 0.0 2.5

제제 S 86.0 3.73 0.89 0.0 4.4

제제 T 87.9 2.00 0.93 0.0 2.1

제제 U 93.4 1.03 0.86 0.0 1.0

제제 V 83.6 1.14 0.54 0.0 1.3

제제 W 87.1 1.30 0.69 0.0 1.5

제제 Z 85.7 1.98 0.75 0.0 2.5

대조 제제 100.9 0.41 1.10 0.0 0.4

실시에 33

경구흡수성 시험

시험 시료:

· 상기 실시예에서 조제한 FK506의 제제 B, 제제 D

· 대조 제제(실시에 31과 동일)

시험방법:

시험 시료를 6 마리의 사이노몰로거스 원숭이 (cynomologus monkey)에게 경구 투여(FK506의 투여량으로서는, 1 mg/원숭이가 된다)하여 투여후의 혈중 FK506 농도를 측정하였다. 사이노몰로거스 원숭이는 체중이 6kg 전후의 것을 이용하여 투여 17시간 전에 음식물을 철거하고, 투여후 12시간이 경과할 때까지 절식시켰다. 물의 섭취는 시험 개시 전 및 약제 투여후를 통하여 자유로 하였다. 약제를 투여할 때 동시에 물 20ml를 주었다. 약제 투여후, 소정 시간마다 멸균 주사기를 이용하여 전완부의 정맥으로부터 1ml의 혈액을 채취하여 헤파린을 포함하는 플라스틱관에 옮겨 약물 농도 측정을 행할 때까지의 사이, 약 -80℃로 저장하였다. 모든 혈중 약물 농도의 측정은 일본국 특허공개평 1-9265 9호로 공지된 FK506 특이적 효소면역분석법(EIA법)에 의해 행하였다. 그 개시를 인용하여 명세서 기재의 일부로 한

다.

6 마리에에서의 측정 데이터의 평균치

시간(hr) 제제 B 제제 D 대조 제제

0 0.00 0.00 0.00
0.5 0.44 0.28 0.91
1 2.59 1.03 3.02
2 4.26 2.27 7.13
4 3.89 3.14 3.27
6 3.48 4.42 3.85
8 3.47 4.12 2.63
10 3.70 4.06 2.48
12 3.73 4.10 2.51
14 3.85 4.13 2.27
16 3.60 4.75 2.20
18 2.96 3.95 1.76
24 2.21 2.57 1.32

또한, 최고 혈중 농도(Cmax)는 모든 혈중 약물 농도의 최대치로 하고, 최고 혈중 농도 도달 시간(Tmax)은 모든 혈중 약물 농도가 최대치에 도달할 때까지의 시간으로 하였다. MRT는 평균 체류 시간을 의미하고, 혈중 약물 농도대 시간 곡선하 면적(AUC)은 사다리꼴(trapezoid)법을 이용하여 계산하였다. 또한, 경구 흡수성의 변동폭(편차)의 지표로서, C.V.치(표준 편차/평균치(%))를 산출하였다.

제제 Cmax(ng/mL) Tmax(hr) MRT(hr) AUC_{0-72hr} (ng·hr/mL)

[C.V.] [C.V.] [C.V.] [C.V.]

제제 B 5.51±1.02 8.2±2.9 21.1±0.5 126.3±22.2

[45.4] [87.8] [5.5] [43.1]

제제 D 5.48±0.94 10.0±2.7 22.6±1.0 144.3±21.0

[41.8] [66.9] [11.2] [35.7]

대조제제 8.41±1.46 3.3±0.8 17.6±0.9 91.1±20.4

[42.6] [62.2] [12.7] [54.9]

실시에 34

실시에 33과 동일하게 하여 경구 흡수성 시험을 행하였다.

경구 흡수성 시험

제제 Cmax(ng/mL) Tmax(hr) MRT(hr) AUC_{0-72hr} (ng·hr/mL)

[C.V.] [C.V.] [C.V.] [C.V.]

제제 E 9.36±1.08 6.3±1.7 20.0±0.4 186.6±18.5

[28.4] [67.5] [5.1] [24.3]

제제 L 6.16±0.57 4.3±1.1 19.3±0.5 135.5±17.7

[22.6] [61.4] [6.9] [31.9]

제제 Q 4.70±0.39 5.0±1.7 21.4±1.6 122.6±10.2

[20.2] [83.0] [7.0] [20.3]

제제 Z 5.72±0.92 8.0±1.2 20.9±1.2 133.2±16.1

[39.3] [35.4] [13.7] [29.6]

대조제제 12.27±2.60 1.4±0.3 14.3±1.0 80.8±15.1

[51.8] [46.5] [17.7] [45.8]

상기의 결과로부터, 상기 각 제제는 경구 투여후의 마크로라이드계 화합물의 Cmax가 마크로라이드계 화합물의 속용성 제제에 비해 낮고, 및 Tmax나 MRT가 충분히 연장되어 있는 것을 알 수 있다. 또한, 속용성 제제에 비해 상기 각 제제의 AUC가 동등 이상인 것, 또는, 속용성 제제에 비해 Cmax 및/또는 AUC의 개체사이에서의 변동폭이 작은 것을 나타내고 있다.

본원 발명에 있어서, 「마크로라이드계 화합물의 최고 혈중 농도 또는 혈중 약물 농도대 시간 곡선하 면적의 개체사이에서의 변동폭이 속용성 제제에 비해 작다」는 것은, 마크로라이드계 화합물의 혈중으로의 흡수성 변동폭의 지표, 요컨대 최고 혈중 농도 및 혈중 약물 농도대 시간 곡선하 면적의 표준편차/평균치(C.V.치(%))를 이용하여 판단할 수 있다. 그리고, 「변동폭이 작다」는 것은, 그 C.V.치가 작은 것을, 보다 구체적으로는 전기에 기재된 속용성 제제의 C.V.치에 비해 작다는 것을 의미한다.

또한, 본원증에서 인용하는 특허, 특허 출원 및 문헌의 개시를 인용하여 명세서 기재의 일부로 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

- (1) 타크롤리무스 또는 그의 수화물이 히드록시프로필메틸셀룰로스와 에틸셀룰로스의 혼합물 내에 존재하고,
- (2) 락토스가 부형제로서 함유되고,

- (3) 고체 분산체 조성물의 입자 크기가 250 μm 이하이며,
 (4) 고체 분산체 조성물이 어떠한 봉해제도 함유하지 않고,
 (5) 히드록시프로필메틸셀룰로스와 에틸셀룰로스의 각각의 양이 중량비로 타크롤리무스(1.0)에 대해 각각 0.2 - 0.4 및 0.1 - 5인,
 타크롤리무스 또는 그의 수화물을 포함하는 고체 분산체 조성물의 서방성 제제.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 타크롤리무스 또는 그의 수화물이 비정질 상태로 존재하는 서방성 제제.

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

제 1항에 있어서, 에틸셀룰로스의 양이 중량비로 타크롤리무스(1.0)에 대해 0.1 - 1인 서방성 제제.

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

제1항에 있어서, 락토스의 양이 10% 이하로 타크롤리무스(1.0)에 대해 2, 3 또는 5인 서방성 제제.

청구항 28.

제1항, 2항, 21항 및 27항 중 어느 한 항에 있어서, 산제, 미세 분말제, 과립제, 정제 또는 캡셀제 형태인 서방성 제제.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.